

Methallibure によるブタの性周期 同期化の機構に関する研究

和田 宏・湯原正高・石橋武彦^{a)}

(家畜繁殖学研究室)

Received November 1, 1981

Mechanism of Effect of Synchronization of Estrus due to Methallibure in Gilts

Hiroshi WADA, Masataka YUHARA and Takehiko ISHIBASHI^{a)}

(Laboratory of Animal Reproduction)

The research was conducted to study the mechanism of depressive effect of methallibure on uterine-ovarian characteristics and thyroid function in gilt. Five gilts of YL (cross between Yorkshire and Landrace) were administered orally methallibure in feed in a dose of 2 or 3 mg per kg of body weight daily for 20 days.

The compound caused atrophy of uterus, depression of ovarian and thyroidal functions, and inhibition of sexual cycle. Histological examination of the pituitary revealed the depression of β cells in the gland, being responsible to secrete FSH and TSH. It was concluded that the depression of sexual organs and thyroid gland and synchronization of estrus were due to depression of β cells in the pituitary and inhibition of gonadotropin secretion.

緒 言

Methallibure (ICI compound 33828 ; 1- α -methylthiocarbamoil-2-methylthiocarbomoyl hidrazine) の性周期同期化効果が知られており、主としてブタの性周期同期化に関する実用化の研究が行われたが、ウマ⁴⁾の性周期同期化やニトリ¹⁹⁾に対する利用についての研究もある。

Methallibure の経口投与によりブタの発情排卵が抑制せられる^{6,8,10,12-14,18)}。本物質は視床下部を介して^{5,9)} Gonadotropic hormone の分泌を抑制する⁹⁾。その結果、Gonadotropin の血中レベルが低下し、一方、下垂体中の濃度は増加する¹⁶⁾。従って Methallibure の投与により卵巣重量が減少し¹⁾、また卵巣割出動物に対する estrogen による発情誘起は Methallibure 投与豚において顕著である³⁾。Methallibure は体内で代謝し代謝産物は尿中に排泄せられる²⁾。Methallibure のみが作用するときは子宮重量および卵泡機能の低下を生ずる。Methallibure とその代謝産物が共に作用すると卵巣重量の減少を生ずる¹⁾。

またブタにおいては妊娠 12~23 日間に投与すると妊娠が中絶することも知られている¹⁵⁾。代謝産物も含め Methallibure の効果の機構については一層の研究が必要である。

筆者らは Methallibure の製剤である AIMAX を未経産豚および哺乳末期の子付母豚に対し離乳前より投与し、かなり満足の性周期同期化効果を得た^{17,18)}。本研究は下垂体、甲状腺、生殖器などに対する Methallibure の影響を観察し、その効果の機構に関する研究を行ったものである。

a) 現在、京都大学農学部, College of Agriculture, Kyoto University

材 料 と 方 法

ランドレースとヨークシャーの一代雑種 (YL) 8.5カ月令4頭, 12カ月令1頭, 計5頭を用いた。これら供試豚に対し AIMAX (1g 中に Methallibure 10mg 含有) を20日間, 毎日, 朝飼いの濃厚飼料に混ぜて給与した。体重1kg 当り AIMAX の日量は4頭に対しては0.2g (Methallibure 2mg), 1頭に対しては0.3g (Methallibure 3mg) とした。その他の一般の飼養管理は常法に従い, 水は自由摂取とした。

Table 1 The gilts used and treatment of AIMAX

Gilt No.	Initial age in days	Body weight in kg		Treatment of AIMAX g/kg bd.wt.	Slaughter
		Initial	Final		
1	253	96.7	102	0.3	On final day of treatment
2	253	119.6	125	0.2	"
3	253	95.6	101	0.2	On day of 1st estrus after treatment
4	253	112.5	120	0.2	On 5th day of 1st estrus after treatment (11th day after withdrawal of AIMAX)
5	351	139.7	144	0.2	On 60th day after withdrawal of AIMAX

試験期間中は発情の有無, 食慾ならびに採食状態, 活動性, 皮膚被毛の色沢, その他の一般状態を観察した。全身反応をみるために AIMAX の投与終了時には体温を測定した。

20日間の AIMAX 投与終了後, 体重1kg 当り用量0.3g 投与豚および0.2g 投与豚のうちの1頭をと殺, 剖検し, 生殖器その他の内臓の状態を観察した。AIMAX 0.2g 投与豚の別の1頭は最終投与後の初回の調節発情の初日(投与中止後5日間)に, また別の1頭は初回調節発情の最終日(投与中止後11日目)にと殺し, 生殖器その他の内臓の剖検を行った。0.2g 投与豚の残り1頭は引き続き飼養し2カ月間にわたり性周期の状態を観察した。

剖検時に下垂体, 卵巣, 輸卵管, 子宮, 甲状腺を採取し10%ホルマリンにて固定後, 定法に従ってパラフィン切片としヘマトキシリン・エオジン重染色法によって標本を作製, 鏡検した。また下垂体はGoldberg & Chaikoff 法¹⁷⁾ (オレンジG, 酸性フクシン, アニリン・ブルー染色) によって染色した。と場で得られた体重90~106kg 前後の豚の甲状腺, 卵巣, 子宮を採取し, それらの組織学的研究の対象に加えた。供試豚の試験開始時の日令, 体重, AIMAX 投与量などを表1に示した。

結 果 と 考 察

1. AIMAX 投与期間中のブタの一般的状态

(1) 食慾 AIMAX 投与前の飼料摂取量に対する飼料摂取量の割合を飼料摂取率として表2に示した。当初は一般に飼料摂取量が低下するが数日にして回復し, 末期にはやや低下の傾向がみられた。

個体によっても異なるが AIMAX に対するブタの嗜好性はよくなかった。AIMAX 混合飼料では残飼を示したブタに AIMAX 混合のない飼料を与えると完全に摂取するので, 残飼の原因が食慾減退によるものではなく AIMAX に対する嗜好性の低下によるものである。これが主たる原因である。AIMAX の投与は後述の如く甲状腺機能の低下を生ずる。従って末期に

Table 2 Feed consumption percentage of consumption of initial day.

Day	Gilt No.				
	1	2	3	4	5
1	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
2	50	"	25	50	"
3	40	90	10	95	"
4	90	100	80	100	"
5	100	"	100	"	"
6	"	"	"	"	"
7	"	"	"	"	"
8	"	"	"	"	"
9	"	"	"	"	"
10	"	"	"	"	"
11	"	"	"	"	90
12	"	"	95	95	"
13	"	"	100	100	"
14	"	"	"	"	"
15	90	"	"	"	"
16	"	"	"	"	"
17	"	"	"	"	80
18	"	"	90	95	70
19	"	85	"	90	"
20	"	"	"	"	"

みられた飼料摂取量の低下は食欲の減退によるものと思われる。AIMAX 投与期間中の増体量を表3に示した。増体率が低かったが、これは飼料摂取量の減少傾向と関連するものと思われる。

Table 3 Daily gain in the period of treatment

Gilt No.	Gain	Average daily gain
	kg	kg
1	5.3	0.26
2	5.4	0.27
3	5.4	0.27
4	7.5	0.37
5	4.3	0.21

(2) 活動性 AIMAX 投与豚は活動性がやゝ衰え、挙動不活発で伏臥時間が多くなり、外界の刺激に対しても鈍感となった。

(3) 皮膚色 全身の皮膚にやゝ赤みが増し、AIMAX 投与期間の後期には耳根後部の赤みがやゝ強くなったように思われた。痒覚のためと思われるが豚房の柱などに擦りつける結果、体表に痂皮を生じたものもあった。

(4) 性周期 性周期は AIMAX によって完全に抑制せられ、陰部の発赤、腫脹、粘液の漏出など発情の徴候はみられなかった。これはこれまでの諸報告と一致する。

(5) 体温 AIMAX 投与終了時に直腸温を測定したが約 38.4°C であって何れも正常体

温の範囲内にあった。

2. AIMAX 投与終了時の臓器

(1) 生殖器 供試豚の臓器の大きさなどを表4に示した。と場で採取した91~106kgの体重のブタの子宮および卵巣の重量などを表5に示した。AIMAX 投与豚と対象豚の卵巣重量の間には大きな差異はみられなかったが、子宮重量はAIMAX 投与豚の方が明らかに小さかった。AIMAX 投与豚について体重100kg 当り子宮重量は1号豚(AIMAX 0.3g/kg 体重)が74.7g, 2号豚(0.2g/kg 体重)85.6g, 4号豚(0.2g/kg 体重)91.6gであってAIMAX 投与量の多い1号豚がとくに子宮重量が小さかった。この所見はMethallibureのみが作用したときの子宮重量の減少, 卵巣重量不変の關係と符合する。AIMAX 投与豚の卵巣重量の減少はみられなかったが機能減退の徴候は明らかに觀察された。AIMAX 投与豚の卵巣には多数の汙胞がみられたが何れも直径が4mm以下の小汙胞のみであって、卵巣は扁平であった。これは下垂体のFSH分泌不足の像であり、卵巣は休止状態にあることを示すものである。これに対し対照豚の卵巣は厚く丸味を帯びており直径4mm以上の汙胞が多数みられた。

組織学的検査の結果、少数例ではあるが、AIMAX 投与豚の子宮は対照豚のそれに比べ子宮内膜が薄く、子宮腺の発達もやゝ劣っているように思われた。

輸卵管に対してはAIMAX 投与の影響はみられなかった。

(2) 甲状腺 AIMAX 投与豚の甲状腺重量は対照区に比べて重く、また体重100kg 当り甲状腺重量もAIMAX 投与豚の方が大きかった(Table 4, 5)。

Table 4 Size and weight of gilts treated with AIMAX

Gilt No.		No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5
Organ						
Liver	(g)	1875	2025	—	1650	—
Spleen	(g)	150	180	—	150	—
Adrenals :	right (g)	3.5	—	—	2.8	2.2
	(cm)	(4.8×1.9×0.8)*			(6.0×1.4×1.0)	
	left (g)	2.2	—	—	2.8	2.2
	(cm)	(5.0×1.0×0.7)			(5.7×1.4×0.8)	
Thyroid :	(g)	11.0	8.5	—	6.2	—
Wt/100kg bd.wt.	(g)	10.7	6.8	—	5.1	—
Pituitary	(g)	252	330	—	285	315
Ovaries :	right (g)	2.7	2.7	—	3.2	3.4
	(cm)	(2.4×1.7×1.0)	(2.5×1.6×0.9)	—	(2.6×1.8×1.1)	(2.6×2.7×1.3)
	left (g)	2.9	2.7	—	2.9	3.7
	(cm)	(2.5×1.8×0.9)	(2.3×1.7×0.8)	—	(2.4×1.7×1.1)	(3.7×2.8×1.4)
Uterus :	(g)	76	107	—	110	407
Wt/100kg bd.wt.	(g)	74.4	85.7	—	91.6	282.6

* (length × width × thickness)

組織学的検査の結果、AIMAX 投与豚の甲状腺は対照豚の甲状腺に比べ汙胞が肥大しており、汙胞は相互の圧迫のため丸みを失って直線的多角形を呈するものが多く、汙胞壁は薄く、汙胞間隙が乏しかった。3mg および2mg 区が夫々甲状腺機能の退行像を示したが、とくに前者の方が顕著であった。直径1.04mmの視野を150倍で鏡検し汙胞数を調べ

Table 5 Size and weight of sexual organs in control gilts

Gilt No.	Body weight	Uterus weight g	Ovaries	
			Weight g	Size in cm (length×width × thickness)
1	91	92	R. 3.45 L. 2.70	$2.8 \times 1.9 \times 1.3$ $2.5 \times 1.6 \times 1.2$
2	96	139	R. 2.6 L. 2.7	$2.4 \times 1.6 \times 1.3$ $2.2 \times 1.4 \times 1.2$
3	98	96	R. 2.4 L. 2.4	$2.1 \times 1.6 \times 1.2$ $2.1 \times 1.45 \times 1.2$
4	106	82	R. 2.4 L. 2.5	$2.6 \times 1.7 \times 1.4$ $2.5 \times 1.6 \times 1.3$

た。甲状腺濾胞の数は1号豚、2号豚、4号豚および対照豚の1頭、それぞれ 20.1 ± 5.1 , 25.1 ± 4.8 , 25.8 ± 5.9 , 25.4 ± 5.7 個であった。これも甲状腺濾胞の肥大を示すものである。

以上の甲状腺の肉眼的、および組織学的検査の所見は AIMAX による甲状腺の機能の低下を示すものである。AIMAX 投与終了時に犠牲にした 3 mg 区では甲状腺機能低下像がとくに顕著であった。2 mg 区の甲状腺機能低下像は軽度であったが、2 mg 区でも調節初回発情時には甲状腺組織像は正常に近かった。従って AIMAX による甲状腺機能は比較的早く回復するものと思われる。

(3) その他の臓器 AIMAX の最終投与後、と殺した1号豚および2号豚を剖検の結果、消化器、呼吸器、循環器、泌尿器などに充血、溢血斑、出血などはみられず形状、大きさ、色沢などは正常であった。各臓器の大きさを表4に示した。

3. AIMAX 投与後の初回調節発情およびその時期の臓器の状態

AIMAX 投与の4号豚の最後投与後、投与日を除く4日目から外陰部の充血、腫張が認められ発情の徴候を示した。この徴候は5日間続いたが顕著なものではなく通常の種類による^{プラス}程度のものであった。発情の5日目すなわち最後日にと殺、剖検した。

子宮はやゝ大きく膨らみ内腔には分泌液の貯溜があった。卵巣も厚みがあり濾胞もやゝ大きくなっていたが充分な発育ではなかった。肉眼的にも、また組織標本検査においても排卵の形跡はみられなかった。これらの所見は不十分な発情の徴候と符合するものである。4号豚に投与した AIMAX の用量 0.2 g/kg は本剤の適正用量 0.1 g/kg の倍量になる。AIMAX の適正用量の倍量の連続投与は、ブタにおける初回調節発情時における卵巣ならびに子宮の回復不十分の原因となることを示すものである。

甲状腺重量は略々正常の範囲内にあり、その組織像は対照区のそれとの間に評価すべき差異は認められなかった。従って AIMAX 投与中止後の甲状腺の機能の回復はかなり速かに進むものと思われる。

輸卵管その他の臓器は正常であって異常または病的変状は認められなかった。

4. AIMAX 過剰投与後の発情

AIMAX の日量 0.2 g/kg 体重 投与豚のうちの1頭である3号豚を投与終了後も引き続き飼養し発情催起の状態を観察した。投与終了日から起算し4日目から5日間、26日目から2日間、外陰部が僅かに紅潮したが発情には至らなかった。性周期は正しく回帰したが、生殖器内分泌系の機能の回復は不十分であった。

5. AIMAX による下垂前葉組織の退縮

下垂体前葉の組織図を Fig. 1～7 に示す。対照豚の下垂体前葉では形が大きい機能的な β 細胞が多数みられる。これら β 細胞は α 細胞よりも大きい (Fig. 1～3)。しかし AIMAX 投与豚の前葉では β 細胞は α よりも形も小さく、数も少ない (Fig. 4～6)。とくに結節帯 (zona tuberalis) ではそれが顕著であった。その結果、試験区の結節帯は対照区に比べ明らかに萎縮退行が認められた (Fig. 7)。 β 細胞は FSH, TSH (TTH) などの分泌細胞である。これらの分泌細胞の退行は性周期の性腺、生殖器の発育、甲状腺機能の低下を生ずることになる。AIMAX の給与中止により GT の分泌が増し性腺の抑制状態がとれるので性腺は急に活動を開始する。血中の Gonadotropin の濃度が低く、生殖系器官は性ホルモンに対する感受性が高くなっているために、ホルモンの効果が強く、その結果、性周期が同期化することになる。

以上の如く AIMAX を適正用量の倍量または3倍量投与した場合、しかも長期間の連続投与では子宮および卵巣の萎縮を生じ、また甲状腺機能の低下による食欲の減退を生ずる可能性がある。また性周期はやゝ遅れる傾向がある。その原因機構は下垂体前葉の β 細胞が Methallibure による抑制を受け FSH および TSH の分泌抑制に基づく卵巣および甲状腺の機能の低下である。本研究の知見は、これまでの GTH 分泌抑制作用を肯定するものである。

要 約

この研究は子宮・卵巣の特性および甲状腺機能に対する methallibure の抑制効果の機構を検討するために行ったものである。5頭のYL(ヨークシャ×ランドレイス)未経豚に対し、methallibure を飼料に混じり1日/kg体重 2mg または3mg を経口投与した。

methallibure により子宮の退縮、卵巣および甲状腺機能の抑制、性周期の抑止が起った。下垂体の組織学的研究により FSH および TSH の分泌細胞である β 細胞の退行、zona tuberalis の萎縮が明らかになった。生殖器および甲状腺の抑制および性周期の同期化は下垂体の β 細胞の抑制 (Fig. 7) および性腺刺激ホルモン分泌抑制によるものである。

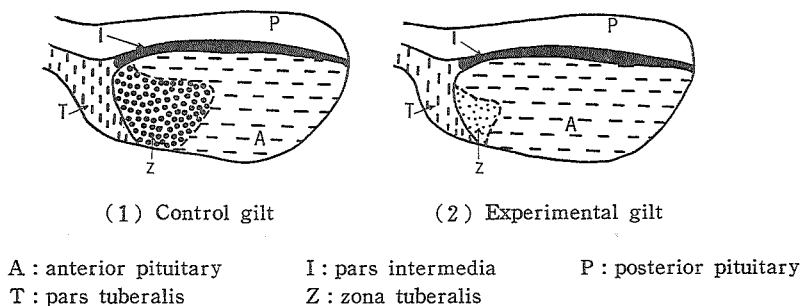


Fig. 7 Schematic picture of anterior pituitary.

In the experimental group, the basophils were significantly decreased in size and number. These histological images show that the anterior pituitary of the experimental group is inactive in gonadotropic function, due to be inhibited by the administration of Methallibure.

文 献

- 1) ARCHBOLD, T. J., R. K. CHRISTENSON, H. S. TEAGUE, and A. P. GRIFO, JR : J. Anim. Sci. **36**, 57-60 (1973)
- 2) ASCHBACHER, P. W., W. E. LEVERAGE, JR., HELEN E. KELLEY, R. J. GERRITS, and B. E. HOWLAND : J. Anim. Sci. **33**, 368-642 (1971)
- 3) CHRISTENSON, R. K. and J. J. FORD : J. Anim. Sci., **48**, 87-91 (1979)
- 4) FIRST, N. L. : J. Anim. Sci. **36**, 1143-1148 (1973)
- 5) GARBERS, D. L. and N. L. FIRST : J. Reprod. Fertil. **20**, 451-464 (1969)
- 6) GERRITS, R. J. and L. A. JOHANSON : Proc. 5th Intern. Cong. An. Reprod. **3**, 455-475 (1964)
- 7) GOLDBERG, R. C. and I. L. CHAIKOFF : Anat. Rec. **112**, 265-274 (1952)
- 8) GROVES, T. W. : Vet. Rec. **80**, 470-475 (1967)
- 9) MELVEN, P. V. : J. Anim. Sci. **32**, 912-918 (1971)
- 10) 丹羽太左衛門他16名 : 日畜会報39特別号, 154 (1969)
- 11) PAGET, G. E. : Nature **192**, 1191-1192 (1961)
- 12) POLGE, C. : Proc. 5th Intern. Congr. An. Reprod. **2**, 388-393 (1964)
- 13) POLGE, C. : Vet. Rec. **77**, 232-263 (1965)
- 14) POLGE, C. and B. N. DNY : J. Anim. Sci. **28**, 73-75 (1969)
- 15) SCHAFER, J. H., P. W. ASCHBACHER, and J. E. TILTON : J. Anim. Sci. **36**, 722-725 (1973)
- 16) STORMSHAK, K. F., V. J. FEIL, and G. ZAYISKIE : J. Anim. Sci. **30**, 556-560 (1970)
- 17) 和田 宏 : 日畜会報39特別号, 154 (1969)
- 18) 和田 宏・湯原正高・奥島史朗 (未発表)
- 19) 和田 宏・湯原正高・久保正義・羽原誠治 (未発表)

Explanation of Figures

Anterior pituitaries obtained from the control group.

- Fig. 1** Cranial portion (Zona tuberalis) of the gland. There are many large-sized oval basophils stained lightly with aniline blue, having nuclei stained with acid fuchsin. Acidophils are a few. x 600
- Fig. 2** Caudal portion of the gland. There are many acidophils stained with acid fuchsin or orange G. Some large-sized basophils are found among many acidophils. x 600
- Fig. 3** Ventral portion of the gland. Many large-sized basophils are present. They are considerably larger than acidophils. x 600

Anterior pituitaries obtained from the experimental group.

- Fig. 4** Cranial portion (Zona tuberalis) of the gland. Many small-sized basophils are present. A large-sized ϵ -cell is present in the central part of the section. x 600
- Fig. 5** Caudal portion of the gland. There are many large-sized α -cells. A few ϵ -cells and small-sized basophils are observed. x 600
- Fig. 6** Ventral portion of the gland. Two types of acidophils — ϵ -cell stained with acid fuchsin and α -cell stained with orange G — are found. A few small-sized basophils are among many acidophils. x 600

Control group

Experimental group

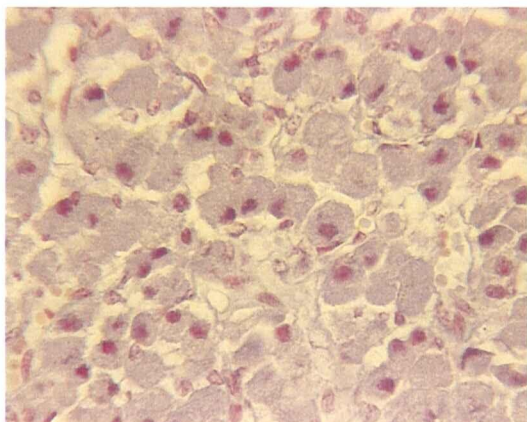


Fig. 1

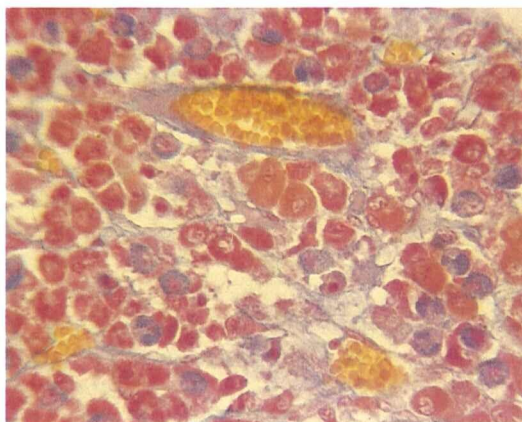


Fig. 4

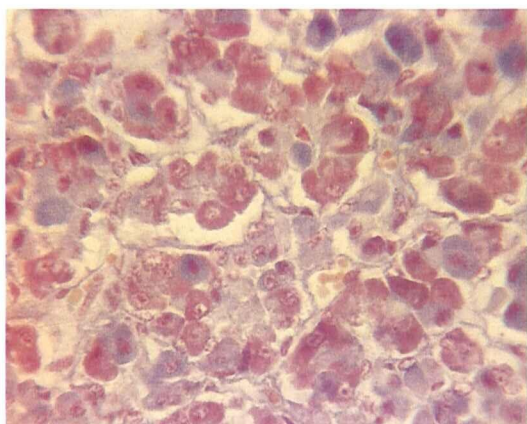


Fig. 2

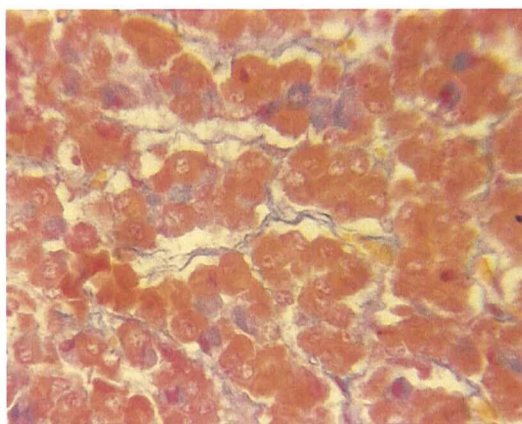


Fig. 5

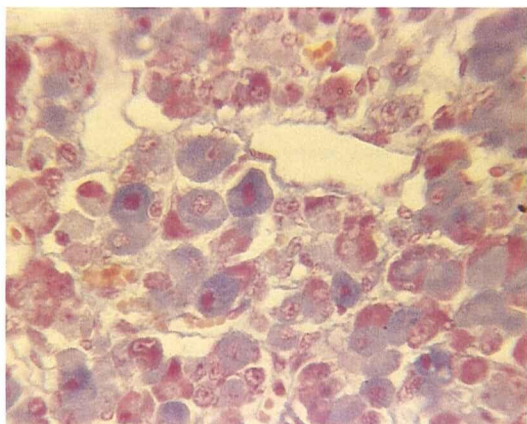


Fig. 3

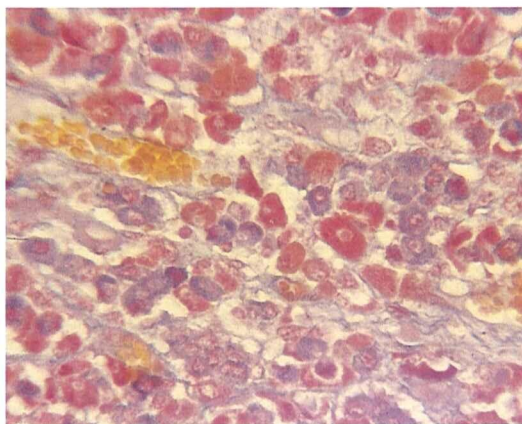


Fig. 6

正 誤 表 (Errata)

頁 (Page)	行 (Line)	誤 (Erratum)	正 (Correct)
15	Table 3 (Footnote)	mere	were
49	12	Methallbure	Methallibure
50	18	それらの組織学的研究	それらを組織学的研究
52	19	AIMAX 投与豚	AIMAX 投与量の多い豚
52	19	(Table 4, 5) .	(Table 4) .
54	7	性周期の性殖腺	性周期の抑制, 生殖腺
63	17	thise xperiment	this experiment